GÜNSTIGE BEEINFLUSSUNG SCHWERER POSTDIPHTHERISCHER SCHLUCK- UND ATEMLÄHMUNGEN DURCH HYPOPHYSENPRÄPARATE

INAUGURAL-DISSERTATION

DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KAISER-WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

VORGELEGT

VON

HELENE MORGENSTERN

GEB. SCHÄFER

AUS

MAGDEBURG

VERLAGSBUCHHANDLUNG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN

1916

Gedruckt mit der am 19. Mai 1916 erteilten Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Straßburg i. E.

Referent: Prof. Dr. Salge

Wenn die Hypophysenpräparate heute eine ständig wachsende Bedeutung in der Organtherapie gewonnen haben, so verdanken sie dies in erster Linie zwei besonders hervortretenden Eigenschaften, nämlich ihrer kontraktorischen Wirkung auf die Muskulatur des Uterus und zweitens der Blutdrucksteigerung durch konstriktorische Wirkung auf die Gefäßmuskulatur. Im Verlauf späterer Untersuchungen wurden noch andere physiologische Eigenschaften der Hypophysenextrakte bekannt, von denen noch weiter unten die Rede sein soll; es handelt sich dabei vielfach um Ergebnisse experimenteller Forschung, die zum Teil zu nicht ganz eindeutigen Resultaten geführt haben und noch der Bestätigung durch die klinische Beobachtung bedürfen.

Wir hatten Gelegenheit, eine Wirkung der Hypophysenextrakte kennenzulernen, die bisher unseres Wissens noch nicht bekannt ist und zwecks weiterer Nachprüfung gewisse Beachtung verdient.

Über die bisherigen Ergebnisse und Tatsachen der pharmakologischen Hypophysenforschung sei in kurzer Zusammenfassung folgendes vorausgeschickt:

Im Jahre 1895 entdeckten Oliver und Schäfer, daß der Substanz der Hypophyse eine blutdrucksteigernde Wirkung zukommt. Bald stellte es sich heraus, daß die spezifische Wirkung von der Substanz des Hinterlappens und der Pars intermedia der Hypophyse ausgeübt wurde, während der Vorderlappen andersartig und nicht konstant wirksam war. Die Versuche wurden früher mit getrockneten Organen oder wässrigen Organextrakten gemacht; in neuerer Zeit verwendet man meist die im Handel befindlichen Hypophysenpräparate: Pituitrin (Parke, Davis & Co.), Pituglandol (Hoffmann-La Roche), Vaporole

(Burroughs, Welcome & Co.) sind Extrakte aus dem Hinterlappen der Hypophyse, Pituglandol 10%, die englischen Präparate jetzt 20%. Durch genaue Dosierbarkeit zeichnet sich das aus den Hypophysenhinterlappen gewonnene deutsche Präparat Hypophysin (Höchster Farbwerke) aus. Es wird als schwefelsaures Salz krystallisiert dargestellt und kommt in $1^0/_{00}$-Lösung in den Handel. Dabei entspricht 1 ccm der Lösung an Wirksamkeit etwa 1 ccm der sonst gebräuchlichen Extrakte. Darauf, daß die besonders wirksame Intermediapartie bei der Abtrennung des Vorderlappens im Zusammenhang mit dem Hinterlappen bleibt, braucht praktisch kein besonderer Wert gelegt zu werden, denn es ist bei den Hypophysen der verwendeten Tiere unmöglich, makroskopisch die Intermediasubstanz vom Hinterlappen vollständig zu trennen.

Die Steigerung des Blutdrucks wird durch Kontraktion peripherer Gefäße und Verbesserung der Herztätigkeit hervorgerufen. Es wird daneben auch eine vorübergehende depressorische Wirkung beobachtet. Die Blutdruckwirkung ist von einer eigentümlichen Atemwirkung begleitet. Führer und Pankow injizierten einem mit Urethan narkotisierten Kaninchen Pituitrin intravenös. Die Blutdruck- und Atembewegungen wurden graphisch registriert. Dabei ergab sich nach Führer folgendes: „Einer anfänglichen Blutdrucksteigerung folgt eine längere Blutdrucksenkung, der sich eine erneute und nun lange währende Blutdrucksteigerung anschließt. Diesen Schwankungen des Blutdrucks entspricht das Verhalten der Atmung. Dem anfänglichen Blutdruckanstieg parallel geht ein kurzer Atmungsstillstand; während der Blutdrucksenkung setzt die Atmung wieder ein, um nun erneut bei der Blutdrucksteigerung auszusetzen, so daß bei der graphischen Registrierung der Atmung eine eigentümliche Spindelform zustande kommt.“ Dazu führt Pankow aus, daß der zu zweit eintretende Atemstillstand in seiner Dauer von der Tiefe der Narkose abhängig sei. Eventuell trete auch nur eine Verflachung und Verlangsamung der Atmung ein. Die Tiere wurden dann im Käfig weiter beobachtet. Sie hatten entweder auf Tage hinaus verlangsamte Atmung oder eine vorübergehende starke Beschleunigung, so daß die Atmung „förmlich jagend“ wurde (Pankow).

Als man das Verhalten des Vagus bei der Atemwirkung prüfte, zeigte es sich, daß nach Vaguslähmung durch Atropin sowie nach Vagotomie der primäre Atemstillstand (graphisch der spitze Anfang der Spindelfigur) fehlte. Der „sekundäre“ Atemstillstand dagegen erwies sich als unabhängig vom Vagus. Führer und Pankow be-

obachteten, daß Adrenalin einen diesem analogen Stillstand hervorruft. Sie halten ihn für bedingt durch eine Wirkung auf das Atemzentrum, die ihrerseits mit der Drucksteigerung zusammenhängt.

Fröhlich und Pick machten ähnliche Versuche, jedoch ohne Narkose. Festgestellt wurde auch hier die sogenannte Spindelform der Atemkurve. Im Gegensatz zu Führer und Pankow halten jedoch diese Autoren den primären Atemstillstand für den wesentlichen. Sie sahen nach der intravenösen Injektion am Kaninchen bei völlig aufgehobenem Inspirium krampfhafte Exspirationsversuche (Abdominal- und Flankenatmung), die im Wesen einem typischen Anfall von Bronchialasthma glichen. Noch deutlicher war die Wirkung an Meerschweinchen. Sie starben meist sofort an Bronchialmuskelkrampf mit Lungenblähung. Durch genügende Atropingaben konnte diese Wirkung behoben werden, durch Vagotomie nicht. Daraus schließen Fröhlich und Pick, daß diese Störung der Atmung durch Erregung der Vagusendigungen in der Bronchialmuskulatur entstünde. Der sekundäre Stillstand ist auch nach ihrer Ansicht zentral bedingt.

Neben der Blutdruckwirkung der Hypophysenextrakte trat bald die tonussteigernde und kontraktionsanregende Wirkung auf den Uterus in den Vordergrund des Interesses, die von Dale 1906 zuerst beschrieben wurde. Sie ist die am meisten charakteristische und hat eine Eigentümlichkeit, die sämtlichen übrigen Wirkungen nicht zukommt: Sie kann beliebig oft wiederholt werden. Bei allen anderen Organen, die auf Hypophysenextrakte reagieren, besteht nämlich für eine Zeit lang nach dem Erfolg der ersten Injektion eine gewisse Immunität gegen die folgenden Injektionen (Howell, Schäfer und Vincent, Führer, Guggenheim u. a.).

Auf das Nierenparenchym wie auf die Milchdrüse scheint Hypophysensubstanz eine sekretionsanregende Wirkung zu haben. Die typische Steigerung der Diurese kann aber auch als Funktion der Gefäßwirkung aufgefaßt werden (Magnus, Schäfer, Herring u. a.). Eine Erregung der Muskulatur der Harnblase (Blair-Bell, Frankl, Hochwart, Fröhlich) sowie Einwirkung auf Tonus und Kontraktion der Darmmuskulatur (G. Bayer und Peter) ist sicher beobachtet. Vielfach wird angenommen, daß es sich hierbei und bei anderen Hypophysenextraktwirkungen um eine fördernde Wirkung auf das autonome Nervensystem handelt (Frankl, Hochwart, Fröhlich).

Die experimentellen Ergebnisse der Hypophysenforschung führten dazu, die Extrakte klinisch zu verwerten. Blair-Bell führte sie 1909

in England in die Therapie ein. In Deutschland haben Foges und Hofstätter zuerst die Bekämpfung der atonischen Nachblutungen durch Pituitrin angegeben. Hofbauer gebrauchte dann Hypophysenextrakte als wehenverstärkendes Mittel, und seitdem hat die Anwendung der Hypophysenpräparate in der Geburtshilfe bekanntlich weite Verbreitung gefunden.

In letzter Zeit haben Weiß, Krause und Borchardt angegeben, bei der Therapie des Asthma bronchiale gute Erfolge mit Hypophysenextrakten gehabt zu haben, Erfolge, die allerdings mit Fröhlich und Picks experimentellen Ergebnissen schlecht übereinstimmen.

Von besonderer Bedeutung ist ferner die Bekämpfung der pathologischen Blutdrucksenkungen durch Hypophysenpräparate, auf die Klotz zuerst aufmerksam machte. Er fand, daß gerade toxisch entstandene Blutdrucksenkungen gut auf Hypophysenmedikation zurückgingen. Besonders erfolgreich ist dies bei den diphtherischen Zirkulationsstörungen versucht. Als einer der ersten veröffentlichte Willebrandt 20 Fälle von schweren diphtherischen Kreislaufstörungen, die er mit Hypophysenpräparaten behandelte. Auch auf Grund unserer Erfahrungen an der Straßburger Kinderklinik können wir die günstigen Resultate der Hypophysenextraktinjektionen bei diphtherischer Zirkulationsschwäche nur bestätigen.

Es ist uns jedoch noch eine andere Wirkung der Hypophysenextrakte aufgefallen, die unseres Wissens bis jetzt noch nicht bekannt ist. Wir konnten nämlich in zwei Fällen von schwerer postdiphtherischer Schluck- und Atemlähmung eine außerordentlich günstige Beeinflussung durch Anwendung von Hypophysenpräparaten feststellen. Beide Fälle waren auf Grund der bisherigen klinischen Erfahrungen als absolut verloren anzusehen. Die Krankengeschichten lauten folgendermaßen:

1. Martha B., $5^1/_2$ Jahre alt, am 29. IV. 1914 in die Kinderklinik aufgenommen. Eltern und 3 Geschwister gesund. Das Kind soll früher Lungenentzündung gehabt haben, sonst aber stets gesund gewesen sein. Vor 3 Tagen erkrankt mit Halsweh, Fieber, Erbrechen; am 28. IV. 1914 vom Hausarzt 1500 I. E. Diphtherieserum gespritzt; am 29. IV. in die Klinik eingewiesen.

Aufnahmebefund: Guter Ernährungszustand. Knochensystem und Muskulatur dem Alter entsprechend entwickelt. Halsdrüsen stark geschwollen und druckempfindlich. Kein Exanthem; keine Ödeme. Temperatur 38,1°.

Augen und Ohren o. B.

Nase: etwas schleimige Sekretion.

Mundhöhle: starker Diphtheriegeruch! Rachen, Tonsillen und Uvula von dicken, grünlich-mißfarbigen Membranen bedeckt, die rechts bis auf den harten Gaumen übergreifen. Zunge belegt.

Thorax: symmetrisch, Atemexkursionen beiderseits gleichmäßig und ausgiebig. Lungen frei.

Herz: nicht vergrößert; Töne leise, rein. Radialpuls regulär, äqual, klein.

Abdomen: weich, nirgends auf Druck schmerzhaft. Leber und Milz nicht vergrößert.

Reflexe normal auslösbar. — Urin: Alb. +.

Im Rachenabstrich Diphtheriebacillen kulturell nachgewiesen.

Therapie: 8000 I. E. Diphtherieserum intramuskulär. Eiskrawatte. Täglich mehrmalige Mundspülung mit 5 proz. Lösung von Ammon. sulfo ichthyol. 3 mal täglich 15 Tropfen Coffein 1: 10. Dampf-Spray. Später 0,5 Adalin.

30. IV. 1914. Puls sehr weich, regelmäßig. Das Kind ist sehr matt, blaß; hat wiederholt erbrochen.

2 mal 0,1 Digipurat.

2. V. Ein Teil des Belags hat sich abgestoßen, Tonsillen und Uvula sind aber noch mit Membranen bedeckt; vielfach blutet die Schleimhaut. Die Ichthyolspülungen scheinen von günstiger Wirkung auf den lokalen Prozeß zu sein.

Das Gaumensegel ist bei der Phonation unbeweglich; Flüssigkeit läuft beim Trinken aus der Nase heraus. Nasale Sprache. Herz: systol. Geräusch über der Spitze. 2. Pulm.-Ton akzentuiert. Keine Dilatation. — Puls regelmäßig, von leidlicher Füllung. Urin: Alb. +. Im Sediment einzelne Cylinder. Esbach $^1/_4\,^0/_{00}$. Patellarreflexe +. Bauchdeckenreflexe +.

Therapie: salzfreie Kost; Coffein. Ichthyolspülungen fortgesetzt.

7. V. Temperatur seit dem 30. IV. normal.

Der Belag hat sich bis auf einen minimalen Rest vollständig abgestoßen. Das Gaumensegel zeigt bei der Phonation wieder geringe Beweglichkeit. Flüssigkeitsaufnahme ohne Störung. — Herz: 1. Ton an der Spitze etwas unrein; 2. Pulm.-Ton akzentuiert. Keine Dilatation. Puls kräftig, regelmäßig. Die Halsdrüsenschwellung ist gänzlich zurückgegangen. Guter Allgemeinzustand. — Patellarreflexe +. Urin: Alb. ca. $^1/_8\,^0/_{00}$. Esbach.

12. V. Temperatur dauernd normal.

Puls weich, zuweilen unregelmäßig.

Herzbefund unverändert.

Urin: Alb. +. Im Sediment Cylinder.

Digipurat. Coffein.

22. V. Urin enthält noch Eiweiß und vereinzelt Cylinder. Sonst leidlicher Allgemeinzustand.

Vorwiegend Milchdiät.. Schwitzpackungen.

3. VI. Seit gestern Abducensparese beiderseits; Gaumensegel wieder unbeweglich.

Patellarreflexe fehlen.

Urin: Alb. +.

Strychnin 0,001 subcutan.

14. VI. Patellarreflexe nicht auslösbar.

Näselnde Sprache; Flüssigkeit läuft zur Nase heraus. Beginnende Schlucklähmung.

Das Kind ist sehr matt, etwas cyanotisch.

Strychnin ohne sichtbare Wirkung. — Puls klein.

Therapie: Ernährung rectal durch Klysmen. (Sondenfütterung absichtlich vermieden wegen der damit verbundenen Aufregung des Kindes.) — Digipurat, Coffein.

15. VI. Die Schlucklähmung ist weiter fortgeschritten; das Kind nimmt keine Nahrung mehr, da es die kleinsten Mengen Brei nicht mehr schlucken kann. Es ist sehr aufgeregt und hat bei der Inspiration ein dem Laryngospasmus ähnliches tönendes „Einziehen". Asthenischer Husten. — Bauchdeckenreflexe fehlen. Nachmittags beginnende Atemlähmung; das Kind ist cyanotisch, ringt nach Luft, wirft sich hin und her; sehr aufgeregt. Puls leidlich, Cor o. B. Zwerchfell unbeweglich.

Therapie: Sauerstoffinhalation; 2 × 0,001 Strychnin subcutan, ohne Erfolg. Darauf Versuch mit Pituitrin (3 mal 1 Ampulle zu 0,5 ccm = 0,1 Drüsensubstanz) subcutan; je früh 9 Uhr, 1 Uhr 30 Min. mittags und 10 Uhr abends. Abends wird die Atmung sichtlich freier, das Kind ist ruhiger, schläft. Ernährung ausschließlich rectal, keine Sonde.

16. VI. Heute viel ruhiger; Atmung frei und tief. Schluckt noch nicht. Puls leidlich gefüllt, regelmäßig. Lungen frei.

17. VI. Weitere Besserung! Schluckt wieder geringe Mengen von Brei mit Somatose. Atmung dauernd frei. Lungen o. B. Stark nasale Sprache; Abducensparese noch vorhanden Patellarreflexe negativ.

Bekam gestern und heute noch 2 mal täglich 0,5 ccm Pituitrin subcutan.

20. VI. Nahrungsaufnahme per os wieder möglich bei breiiger Kost.

Herz o. B.

Munter! Lacht!

30. VI. Urin: Alb. = 0. — Abducenslähmung nur noch schwach angedeutet. Gaumensegel noch unbeweglich; nasale Sprache. Nahrungsaufnahme ungestört. Patellarreflexe negativ.

Lungen, Herz o. B. Guter Allgemeinzustand.

10. VII. Abducenslähmung nicht mehr nachweisbar; Gaumensegel etwas beweglich. Flüssigkeit fließt beim Trinken nicht mehr aus der Nase heraus. Patellarreflexe negativ. — Urin o. B.

Steht 1 Stunde vorsichtig auf. Gang taumelig, unsicher.

13. VII. Temperaturanstieg auf 38,7°.

Rachen stark gerötet; hustet.

Lungen: diffus reichlich Rasseln.

Bettruhe, Brustwickel.

21. VII. Lungen noch etwas Rasseln; Temperatur leicht erhöht. Urin o. B. Patellarreflexe negativ. Guter Allgemeinzustand. Auf dringenden Wunsch der Mutter in häusliche Pflege entlassen.

Später ist das Kind dauernd gesund geblieben.

2. Paul W., $2^1/_2$ Jahre alt, am 7. XI. 1915 in die Kinderklinik aufgenommen. Früher niemals krank gewesen. Seit 3 Tagen Schnupfen. Heute gebrochen.

Aufnahmebefund: Sehr kräftiges, dickes Kind; guter Allgemeinzustand. Zunge belegt. Eitrige Rhinitis. Heiser; zieht etwas bei der Atmung. Rachen gerötet, beide Tonsillen geschwollen und mit diphtherischen Belägen bedeckt.

Halsdrüsen geschwollen.

Lungen frei.
Herz: in normalen Grenzen; Töne rein, keine Akzentuation.
Bauch: weich, nicht druckempfindlich.
Leber und Milz nicht vergrößert.
Reflexe: normal auslösbar.
Urin: Alb.-Spuren.
Temperatur 37,9°.
Im Rachenabstrich kulturell Diphtheriebacillen nachgewiesen.
Therapie: 10 000 I. E. Diphtherieserum, Halswickel.
9. XI. Heiserkeit geschwunden. Die Beläge stoßen sich ab.
14. XI. Temperatur normal. Tonsillen nicht mehr geschwollen; die Beläge sind geschwunden. Etwas Ekzem im Gesicht.
Urin: Alb. = 0.
19. XI. Rachenabstrich negativ.
Sehr gutes Allgemeinbefinden.
Urin: Alb.-Spuren.
22. XI. Leichtes Serumexanthem.
26. XI. Sehr starke Rhinitis. Allgemeinbefinden gut.
29. XI. Fiebert.
Otitis media rechts; reichlich eitrige Sekretion.
Lungen: spärlich bronchitische Geräusche.
5. XII. Rechtes Ohr läuft noch.
Patellarreflexe +.
Lungen frei.
Urin: Alb.-Spuren.
7. XII. Gaumensegelparese.
Patellarreflexe negativ.
Strychnin subcutan.
10. XII. Gaumensegellähmung vollständig. Mattes Allgemeinbefinden. Bauchdeckenreflexe fehlen.
Herz o. B. Puls leidlich.
2 mal täglich 1 ccm Pituglandol subcutan.
13. XII. Temperaturanstieg. Bronchitis.
Beginnende Zwerchfellähmung.
Schluckt sehr schlecht.
6 mal täglich 1 ccm Pituglandol subcutan. Sondenfütterung.
15. XII. Schluckt etwas; Atmung wenig besser.
Hustet viel. Lungen: diffus Giemen, r. h. o. Rasseln.
17. XII. Gähnt viel, schluckt noch schlecht. Sondenfütterung gut durchführbar.
18. XII. Noch sehr matt. Bricht nach der Sonde; verschluckt sich bei den Fütterungen weniger. Seit dem 14. XII. täglich 4 Spritzen Pituglandol.
21. XII. Pneumonie im rechten Unterlappen.
Allgemeinbefinden sonst besser. — Bauchdeckenreflexe +.
30. XII. Weitere Besserung des Allgemeinbefindens. Temperatur normal. Gute Nahrungsaufnahme. Sitzt im Bett, spricht, ist munter. Gaumensegel bewegt sich wieder, Bauchdeckenreflexe +. Patellarreflexe negativ.

1. I. 1916. Bekommt seit gestern Salzbäder; wird elektrisiert.
Steht auf, macht Gehversuche.
Patellarreflexe negativ.
9. I. Auffallende Besserung des Allgemeinbefindens.
Ißt alles, spricht, lacht; fängt an allein zu laufen.
Patellarreflexe negativ.
Urin o. B.
22. I. Gute Gewichtszunahme.
Gang ziemlich sicher. Patellarreflexe —.
Organe o. B.
In häusliche Pflege entlassen.

Daß die leichteren Fälle von postdiphtherischen Lähmungen ohne besondere Therapie von selbst in Heilung übergehen, ist allgemein bekannt. Wenn man daher nach Mitteln sucht, die postdiphtherischen Lähmungen zu bekämpfen, so hat man dabei besonders die schweren Zustände im Auge, bei denen die Lähmung auf bulbäre Teile übergeht und Vagus- und Phrenicusgebiete betroffen sind. Die Schlucklähmung in Verbindung mit der mangelhaften Schließung des Kehlkopfes beim Schluckakt wird zur erhöhten Gefahr dadurch, daß der Patient infolge beginnender Atemlähmung nicht mehr kräftig auszuhusten vermag. Auch werden die sensiblen Reize nicht mehr in genügender Stärke vermittelt, um den Reflex auszulösen. Häufig sind Erstickung oder Aspirationspneumonien das traurige Ende.

Um eine genügende Nahrungszufuhr zu erzielen, muß man zur Sondenfütterung greifen — bei dem labilen Zustand des Herzens und Gefäßsystems kein harmloser Eingriff! Am häufigsten ist, wenn einmal der Prozeß auf das bulbäre Gebiet übergegangen ist, der Tod infolge Atemlähmung.

Bisher suchte man bei derartigen Zuständen durch die verschiedensten Mittel die drohende Gefahr zu bekämpfen, ohne daß man bei dem einen oder andern angesichts der negativen Resultate von einer sichern Wirkung sprechen könnte. Erwähnt seien nur große Serumgaben von 30 000 I. E. und mehr, Strychnin innerlich 0,001—0,003 g pro die oder subcutan etwa 0,001 g, Reizung mit faradischem oder konstantem Strom, eventuell künstliche Atmung. Gelingt es, über das kritische Stadium der Atemlähmung hinwegzukommen, so ist der Patient meist gerettet.

In den oben geschilderten Fällen konnten wir eine augenscheinlich günstige Wirkung und relativ schnelle Wendung zum Guten nach subcutaner Anwendung von Hypophysenpräparaten eintreten sehen,

wie wir es früher in solchen Fällen mit anderer Therapie niemals beobachtet hatten. Fragen wir uns nun, wie wir uns die Wirkung der Hypophysenextrakte auf die postdiphtherischen Lähmungen vorzustellen haben. Wirkt es allen durch Diphtheriegift entstandenen Lähmungen direkt entgegen? Oder wirkt es nur anregend auf bestimmte Nervengebiete? Wo sind die Angriffspunkte des Medikaments und worin besteht das Wesen der Wirkung?

Vergegenwärtigen wir uns die oben geschilderten pharmakologischen Eigenschaften der Hypophysenextrakte, insbesondere die Einwirkung derselben auf die Atmung. In den ausführlichen Versuchsreihen, die Führer und Pankow sowie Fröhlich und Pick über Atemwirkung der Extrakte auf Kaninchen und Meerschweinchen veröffentlichten, fanden wir nichts, was auf eine Förderung der Atmung durch diese hinwies. Wohl tritt nach Pankow bei Kaninchen auf Pituitringaben zuweilen eine Beschleunigung der Respiration ein, doch ist die tagelang andauernde Verlangsamung das Häufigere. Führer betont jedoch selbst, daß bei verschiedenen Rassen in derselben Tierart schon quantitative Unterschiede bezüglich der Injektionserfolge auftreten. Bei andern Tieren (Führer untersuchte noch Katzen) war auch die Qualität der Wirkung eine andere. Behrenroth sah im tagelang währenden Tierversuch nach wiederholten Hypophysenextraktgaben anfangs verlangsamte, später beschleunigte Respiration. Er gibt an, daß die Wirkung auf Blutdruck und Atmung beim Menschen variabel sei.

Fröhlich und Pick betonen hauptsächlich die Wirkung auf die Bronchialmuskulatur. Nun spielt zweifellos diese Muskulatur für das Lungenvolumen eine nicht unwesentliche Rolle bei der Atmung (Boruttau). Aber physiologisch ist diese noch nicht ganz aufgeklärt; und vorläufig könnte uns eine Beeinflussung der Bronchialmuskulatur, selbst wenn sie in atmungförderndem Sinne gedacht würde, nicht zur Erklärung des Einflusses auf die postdiphtherische Atemlähmung genügen, wo ja meist die Parese des Zwerchfells im Vordergrund der Lähmungserscheinungen steht. Wie wir uns die Hypophysenextraktwirkung auf die Funktion dieses Muskels zu denken haben, wagen wir auf Grund der klinischen Beobachtungen allein nicht zu entscheiden. Wir neigen aber der Annahme zu, daß wir den Angriffspunkt der Hypophysenextraktwirkung peripher — sei es im Muskel selbst oder in den Nervenendigungen — zu suchen haben.

Wenden wir uns nun zu der Beeinflussung der Schlucklähmung, so finden wir hier keine Vergleichsmomente mit experimentellen Ergeb-

nissen. Es ist nicht ganz auszuschließen, daß etwa im Sinne von Biedl „autonomfördernd“ auf die autonomversorgte Oesophagusmuskulatur eingewirkt wird.

Von einer Wirkung der Hypophysenpräparate auf die übrigen diphtherischen Lähmungen haben wir bisher nichts Sicheres beobachtet, was zur Genüge dadurch erklärt ist, daß die Lähmungen der nicht lebenswichtigen Funktionen auch ohne jede Therapie zurückzugehen pflegen.

Eine interessante Beleuchtung erfährt die Frage der Wirkung der Hypophysenextrakte bei diphtherischen Blutdrucksenkungen und Lähmungen durch folgende Tatsache: Es sind wiederholt ganz spezifische pathologisch-anatomische Veränderungen an Hypophysen bei Diphtherie beobachtet worden.

So erwähnt Gierke im Lehrbuch der pathologischen Anatomie von Aschoff toxische Nekrosen und Cystenbildungen in der Hypophyse bei Diphtherie. Sie betrafen vor allem die Pars intermedia. Creutzfeld und Koch fanden bei sieben von neun Diphtheriesektionen schwere Hypophysenaffektionen, wie sie bei anderen Krankheiten nicht gefunden werden. Während im Vorderlappen keine wesentlichen Veränderungen waren, war der Zwischenlappen schwer geschädigt. Der Zellverband war gelockert und Hohlräume entstanden. Das Protoplasma war geschrumpft. Die Kerne zeigten unregelmäßige Formen und Chromatinverteilung. In den fortgeschrittensten Fällen fanden sich nur noch Protoplasmadetritus und zertrümmerte Kerne. Im Hinterlappen war das Faserwerk körnig zerfallen oder hyalin. Es zeigten sich Kerndegenerationen, erweiterte Lymphspalten und Hyperämie. An Meerschweinchen, die mit Diphtheriebacillenreinkulturen geimpft waren, traten dieselben degenerativen Hypophysenveränderungen wie beim Menschen auf. Abramow untersuchte Meerschweinchen, die bei der Diphtherieserumprüfung zugrunde gegangen waren. Bei den am 1. und 2. Tag verstorbenen Tieren fand er in der Hypophyse nur starke Hyperämie. Bei den am 3. bis 9. Tag verstorbenen Tieren fand er im drüsigen Teil der Hypophysen Abnahme der Färbbarkeit der chromophilen Zellen in fortschreitendem Maße mit der Zeitdauer nach der Vergiftung. Die Kerne waren intensiv gefärbt, bisweilen geschrumpft, das Chromatin „gewissermaßen verdichtet“. Abramow deutet diese Befunde als Zeichen abnorm gesteigerter Sekretionsvorgänge. Auch Brüning und Schwalbe erwähnen Kernveränderungen in der Hypophyse bei Diphtherie.

Nach Gierke und Creutzfeld-Koch sind die Veränderungen besonders im Zwischenlappen bemerkbar. Sie werden von Creutzfeld-Koch als Degenerationen nach besonders heftiger Inanspruchnahme gedeutet infolge vikariierenden Eintretens für die bekanntlich durch Diphtherie schwer geschädigte Adrenalinsekretion. Ebenfalls gelten sie als spezifisch. Danach hätte die lebende Hypophyse eine ihr eigentümliche Beziehung zur Diphtherievergiftung, deren Wesen noch nicht aufgeklärt ist. Wir kommen dadurch zu der Annahme, daß, wie die lebende Drüse, so auch die Drüsenextrakte möglicherweise eine spezifische Wirkung im diphtheriekranken Körper ausüben können, und es läßt sich vielleicht auf diesem Wege die rein klinisch-empirisch festgestellte günstige Beeinflussung der schweren postdiphtherischen Schluck- und Atemlähmungen durch Hypophysenpräparate einer Deutung näher bringen.

In zwei Fällen schwerer Schluck- und Atemlähmung, die beide auf Grund der bisherigen klinischen Erfahrungen als prognostisch äußerst ungünstig anzusehen waren, haben wir durch subcutane Anwendung von Hypophysenpräparaten (Pituitrin und Pituglandol) eine auffallend günstige Wirkung beobachten können. Wir sind uns dabei wohl bewußt, daß zwei Fälle noch nichts beweisen. Aber — glücklicherweise — sind ja diese schweren Zustände von postdiphtherischer Lähmung selten, die Statistik ist mithin entsprechend klein; die vorliegende Publikation der beiden Einzelfälle soll daher hauptsächlich zur weiteren allgemeineren Nachprüfung anregen, um auf Grund eines größeren Materials eine Entscheidung in dieser Frage zu ermöglichen. Für die Praxis halten wir es dabei für wichtig, wegen der oben erwähnten Immunität nach wiederholten Hypophysenextraktinjektionen die Anwendung dieser Präparate erst für die schweren Zustände der Schluck- und Atemlähmungen zu reservieren.

Literaturverzeichnis.

1. Abramow, S., Über die Veränderungen der Hypophyse bei experimenteller Diphtherie. Virchows Archiv **214**, 408. 1913.
2. Bayer, G., und L. Peter, Zur Kenntnis des Neurochemismus der Hypophyse. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **64**, 264. 1911. Zit. nach Biedl **2**, 145.
3. Behrenroth, E., Über die Einwirkung des Hirnanhangextraktes auf den Blutdruck des Menschen nebst Bemerkungen über einige Injektionsversuche am wachsenden Tier. Deutsches Archiv f. klin. Med. **113**, 393. 1914. Ref. bei A. Biedl **2**, 710.
4. Biedl, A., Innere Sekretion. III. Aufl. 1916.

5. Blair-Bell, W., The pituitary body and the therapeutic value of the infundibular extract in shock, uterine atony and intestinal paresis. Brit. med. Journ., 4. Dez. 1909, und Liverp. med. chir. Journ., Jan. 1910. Zit. nach Biedl **2**, 144.
6. Borchardt, L., Funktion und funktionelle Erkrankungen der Hypophyse. Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. **3**, 288. 1909.
7. — Asthmabehandlung mit Hypophysenextrakten. Therap. d. Gegenw. 1913, S. 536.
8. Boruttau, Heinrich, in Nagels Handb. d. Physiol. d. Menschen. 1909.
9. Brüning-Schwalbe, Handb. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. d. Kindesalters **2**, 1. Abt., S. 353. 1913.
10. Bruns, Cramer, Ziehen, Handb. d. Nervenkrankh. im Kindesalter. 1912.
11. Foges, A., und R. Hofstätter, Über Pituitrinwirkung bei Postpartumblutungen. Centralbl. f. Gynäkol. Nr. 46, S. 1500. 1910. Zit. nach Biedl **2**, S. 153.
12. Frankl-Hochwart-Fröhlich, Zur Kenntnis der Wirkung des Hypophysins auf das sympathische und autonome Nervensystem. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **63**, 347. 1910. Zit. nach Fröhlich-Pick.
13. Fröhlich, A., Zur Pharmakologie der Hypophysensubstanzen. Wiener med. Wochenschr. **20**. 1914. Ref. bei Biedl **2**, S. 698.
14. — und E. P. Pick, Zur Kenntnis der Wirkungen der Hypophysenpräparate. I., II. und III. Mitteilung. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **74**, 92, 107, 114. 1913.
15. Führer, H., Das Pituitrin und seine wirksamen Bestandteile. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 853.
16. — Über die isolierten wirksamen Substanzen der Hypophyse. Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 491.
17. — Pharmakologische Untersuchungen über die wirksamen Bestandteile der Hypophyse. Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. I. Jg., H. 5, S. 397. 1913.
18. v. Gierke in Aschoffs Lehrb. d. pathol. Anat. **2**. 1913.
19. Guggenheim, M., Beitrag zur Kenntnis des wirksamen Prinzips der Hypophyse. Ref. bei Biedl **2**, S. 695.
20. Herring, P. S., Action of pituitary extracts on the frog's circulatory system. Journ. of Physiol. **31**, 423. Zit. nach Biedl **2**, S. 138.
21. Hofbauer, J., Pituitrin und Digatalis in der geburtshilflichen Praxis. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **34**, 3, S. 283. 1911. Zit. nach Biedl **2**, S. 153.
22. — Hypophysenextrakt als Wehmittel. Centralbl. f. Gynäkol. Nr. 4, S. 137. 1911. Zit. nach Biedl **2**, S. 153.
23. Howell, W. H., The physiological effects of extracts of pituitary body. Journ. of experim. Med. **3**, 215, 245. 1898. Zit. nach Biedl **2**, S. 133.
24. Jochmann, G., Lehrb. d. Infektionskrankh. 1914.
25. Kepinow, Über den Synergismus von Hypophysisextrakt und Adrenalin. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **67**, H. 3. Zit. nach Biedl **2**, S. 136.
26. King, C. E., and O. O. Stoland, The effect of pituitary extract upon renal activity. Amer. Journ. of Physiol. **32**, 405. 1913. Zit. nach Biedl **2**, S. 705.
27. Klotz, R., Über die therapeutische Anwendung von Pituitrin (Hypophysen-

extrakt) mit besonderer Berücksichtigung seiner blutdrucksteigernden Komponente. Münch. med. Wochenschr. Nr. 21, S. 1119. 1911.

28. Klotz, R., Über die Behandlung der akuten Blutdrucksenkung mit Hypophysenextrakt. Med. Klin. **9**, 99. 1913. Ref. bei Biedl **2**, S. 713.
29. Krause, H., Zur Therapie des Asthma bronchiale. Therap. d. Gegenw. 1913, S. 292.
30. Kreutzfeld, H. G., und R. Koch, Über Veränderungen in der Hypophysis cerebri bei Diphtherie. Virchows Archiv **213**, 123. 1913.
31. Magnus, R., and Schaefer, The action of pituitary extracts upon the kidney. Journ. of Physiol. **27**, 9. 1901—02. Zit. nach Biedl **2**, S. 148.
32. Mattirolo, G., e C. Gamma, L'azione dell'adrenalina sugli occhi degli animali trattati con preparati tiroidei ed ipofisari. 1914. Ref. bei Biedl **2**, S. 704.
33. Nagel, W., Handb. d. Physiol. d. Menschen. 1909.
34. Pankow, O., Über die Wirkung des Pituitrin (Parke, Davis & Co.) auf Kreislauf und Atmung. Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **147**, 89. 1912.
35. Parisot, J., et P. Mathieu, Les substances extraites du lobe postérieur de l'hypophyse. Etude comparative de leurs effets. 1914. Ref. bei Biedl **2**, S. 693.
36. — — Action des extraits de lobe postérieur de l'hypophyse sur les organes à fibres musculaires lisses. 1914. Ref. bei Biedl **2**, S. 693.
37. Pfaundler-Schlossmann, Handb. d. Kinderheilk. 1910.
38. Schaefer, E. A., Functions of the pituitary body. Proc. of the Roy. Soc. **81**, 442, 550, Okt. 1909. Zit. nach Biedl **2**.
39. — Die Funktion des Gehirnanhangs (Hypophysis cerebri). Berner Universitätsschriften 1911, H. 3. Zit. nach Biedl **2**.
40. — und Herring, The action of pituitary extracts upon the kidney. Proc. of the Roy. Soc. of London **77**, 591. 1906. Phil. Transact. of the Roy. Soc. of London, ser. B. **199**. 1907. Zit. nach Biedl **2**, S. 148.
41. — und Vincent, On the action of the extract of pituitary body injected intravenously. Journ. of Physiol. **24**, 19. 1899 und ibidim **25**, 87. 1899. Zit. nach Biedl **2**, S. 133ff.
42. Schickele, G., Über die Herkunft der blutdrucksteigernden Substanz in der Hypophysis. Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. I. Jg., S. 545. 1913. Ref. bei Biedl **2**, S. 694.
43. Weiß, O., Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 38.
44. v. Willebrand, Om behandlingen af circulationsrubbninger vid Difteri med pituitrin. Finska läkaresällskapets handlingar **54**, 776. 1912. Zit. nach Kreutzfeld-Koch, Virchows Archiv **213**, 123.

Lebenslauf.

Verfasserin der Arbeit „Günstige Beeinflussung schwerer postdiphtherischer Schluck- und Atemlähmungen durch Hypophysenpräparate", Helene Johanna Pauline Morgenstern geb. Schäfer, wurde als Tochter des Feuerversicherungsdirektors Franz Schäfer in Berlin am 24. Juni 1890 geboren. Sie besuchte in Magdeburg die höhere Mädchenschule und einen fünfjährigen Realgymnasialkursus und bestand die Reifeprüfung Ostern 1909 in Nordhausen. Oktober 1909 begann sie das medizinische Studium in Freiburg i. Br., wo sie Ostern 1912 das Physikum mit dem Prädikat „sehr gut" bestand. Ihre Lehrer dort waren die Herren Professoren Fromm, Gaupp, Himstedt, Keibel, Kiliani, von Kries, Oltmanns, Weißmann und Wiedersheim. Nachdem sie zwei klinische Semester in Heidelberg, eins in Freiburg i. Br. und die letzten zwei in Straßburg absolviert hatte, bestand sie die ärztliche Staatsprüfung (Notexamen) und erhielt die ärztliche Approbation. Während der klinischen Semester waren ihre Lehrer die Herren Professoren Aschoff, Axenfeld, Chiari, de la Camp, Ernst, Fehling, Gottlieb, Hertel, Kossel, Kraske, Krehl, Krönig, Madelung, Manasse, Menge, Meyer, Neu, Salge, Schmiedeberg, Uhlenhuth, Völcker, Wenckebach, Wilms, Wolff, Wollenberg. Sie war vom September 1914 bis 1. Dezember 1915 Assistenzärztin in der innern Abteilung der städtischen Krankenanstalt Magdeburg-Sudenburg (Direktor: Professor Dr. Schreiber). Vom 1. Dezember 1915 bis 1. März 1916 arbeitete sie als stellvertretende Assistenzärztin an der gynäkologischen Abteilung der Universitäts-Frauenklinik Halle a. S. Sie fertigte die Dissertation in der Universitäts-Kinderklinik Straßburg an.

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig.